

**PENGARUH KOPI ARABIKA (*Coffea arabica L.*) TERHADAP EKSPRESI
RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR $\kappa\beta$ LIGAND (RANKL)
SELAMA PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR
PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI (IN VIVO)**

TESIS



OLEH:

Ita Purnama Alwi

J055201001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS ORTODONTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH KOPI ARABIKA (*COFFEA ARABICA L.*) TERHADAP
EKSPRESI *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KB
LIGAND* (RANKL) SELAMA PROSES REMODELING TULANG
ALVEOLAR PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI (IN VIVO)**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Profesi
Spesialis Bidang Ortodonti**



Disusun dan Diajukan Oleh:

ITA PURNAMA ALWI

J055201001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI ORTODONTI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**PENGARUH KOPI ARABIKA (*Coffea arabica* L.) TERHADAP EKSPRESI
RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR $\kappa\beta$ LIGAND
(RANKL) SELAMA PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR
PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI (IN VIVO)**

ITA PURNAMA ALWI

J055201001

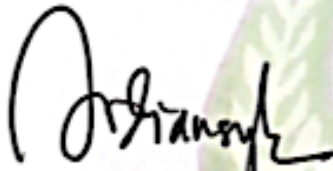
Setelah membaca Tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,

Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, 14 Desember 2023

Pembimbing I

Pembimbing II



drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp.Ort, Subsp. DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

drg. Zilal Islamy Paramma, Sp. Ort
NIP. 198209262019015001

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)

PDGGS Ortodonti FKG UNHAS



drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp.Ort, Subsp. DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH KOPI ARABIKA (*Coffea arabica* L.) TERHADAP EKSPRESI
RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR $\kappa\beta$ LIGAND
(RANKL) SELAMA PROSES REMODELING TULANG ALVEOLAR
PADA PERGERAKAN GIGI ORTODONTI (IN VIVO)**

Disusun dan diajukan oleh

ITA PURNAMA ALWI

Nomor Pokok J055201001

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 14 Desember 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Makassar, 14 Desember 2023

Pembimbing I

Pembimbing II



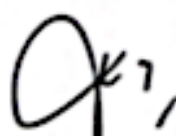
drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp.Ort, Subsp. DDTK (K)
NIP. 197908192006041001



drg. Zilal Islamy Paramma, Sp. Ort
NIP. 198209262019015001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin




drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D
NIP. 198102152008011001

Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)
POGS Ortodonti FKG UNHAS




drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp.Ort, Subsp. DDTK (K)
NIP. 197908192006041001

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS

PADA TANGGAL, 14 DESEMBER 2023

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. drg. Eka Erwansyah, M. Kes, Sp. Ort., Subsp.DDTK (K)

Anggota : drg. Baharuddin M Ranggung, Sp. Ort., Subsp.DDPK (K)

Dr. drg. Eddy Heriyanto Habar, Sp. Ort., Subsp.DDPK (K)



Mengetahui

Ketua Program Studi (KPS)

PS-05 Ortodonti FKG UNHAS



Dr. Ardiansyah Pratomo, Sp.Ort., Subsp.DDTK (K)

NIP. 197908192006041001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ita Purnama Alwi

NIM : J055201001

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti Fakultas Kedokteran
Gigi Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 Desember 2023



Ita Purnama Alwi

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia yang telah diberikan kepada hambanya, karena hanya berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul pengaruh kopi arabika (*Coffea arabica L.*) terhadap ekspresi *receptor activator of nuclear faktor $\kappa\beta$ ligand* (rankl) selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti (in vivo).

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Ortodonti-1 di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu tesis ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran gigi maupun masyarakat umum lainnya.

Pada penulisan tesis ini, banyak sekali hambatan yang didapatkan, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga akhirnya, penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp. Pros (K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin,
3. **drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort (K)**, selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ortodonti, dosen, dan pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan serta memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di bidang Ortodonti,
4. **drg. Ardiansyah S. Pawinru, Sp. Ort (K), drg. Zilal Islamy Paramma, Sp. Ort.**, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan untuk membantu, membimbing, dan memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini,
5. **DR. drg. Eka Erwansyah, M. Kes, Sp. Ort (K), drg. Eddy Heriyanto Habar, Sp.Ort (K), drg. Baharuddin, Sp.Ort (K), drg. Nasyrah Hidayati, Sp. Ort (K), drg. Zulfiani Syachbaniah, Sp. Ort** selaku dosen PPDGS Ortodonti FKG Unhas

yang telah memberikan saran, kritik, masukan, arahan, dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik,

6. Suamiku tersayang, terbaik, terhebat, terkasih, dan tercinta **drg. Husni Mubarak, Sp. BMM** yang telah memberikan kasih sayang, doa, dan segala dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun. Anakku tersayang **Afsar Naqib** hadiah dari Allah yang terindah, yang telah memberikan kebahagiaan tak terkira dalam hidupku dan selalu menjadi motivasi dan penyemangat untuk segera menyelesaikan sekolah tepat waktu,
7. Kedua orangtua, ayahanda **Drs.M.Alwi**, dan ibunda **Alm.Dra.Rahmah Mansyur** yang telah memberikan kasih sayang, doa dan segala dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun.
8. Kedua mertua, ayahanda **Alm.H.Muslimin.**, serta ibunda **Hj. Hanija** yang telah mendidik, membina, membimbing dan mengarahkan kami, serta atas segala doa, dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat tergantikan dengan apapun,
9. Teman-teman angkatan II PPDGS Ortodonti **drg. Donald R Nahusona, M.kes, drg.Ernawati Daharuddin**, dan **drg. Arizal Fuad Alam** atas bantuan, doa, dan dukungannya selama menempuh pendidikan PPDGS,
10. Senior dan Junior PPDGS Ortodonti, angkatan **I, III, IV, V, VI, VII, dan VIII** yang telah banyak memberi dukungan selama menempuh pendidikan bersama,
11. Terkhusus buat tim selama penelitian yang banyak membantu hingga terselesaikan penelitian, terima kasih **kak ayu, fatma, nana, asti, dwayne, nadia, ica, dan gizcka** terima kasih atas kerjasama dan kebersamaannya selama ini,
12. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada penulis sampai saat ini hingga selesainya penyusunan tesis ini,

Kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada orang-orang yang telah disebutkan di atas, dan semoga tesis ini bermanfaat bagi banyak orang.

Makassar, Desember 2023

Ita Purnama Alwi

ABSTRAK

Latar Belakang: Konsumsi kopi secara sistemik dapat memberikan efek pada jalur pensinyalan molekuler yang terkait dengan homeostasis jaringan periodonsium pada proses remodeling tulang alveolar, hal ini dihubungkan dengan temuan empiris Yi dkk. yang menemukan pengalaman empiris beberapa ortodontis bahwa pasien dalam perawatan ortodonti dan memiliki riwayat *coffeeholic* mengalami pergerakan gigi lebih cepat dan berdasarkan beberapa hasil penelitian yang masih kontradiksi serta masih belum ditemukan penelitian yang menggunakan kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam pengaruhnya terhadap pergerakan gigi ortodonti, maka dari itu peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang pada pergerakan gigi ortodonti. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental laboratoris dan desain penelitian *post test only control group*. Sampel hewan coba dilakukan pada 30 tikus wistar yang dipasangkan *closed coil spring* kemudian dibagi menjadi dua kelompok, kelompok K (diberi gaya ortodonti), kelompok P (diberi gaya ortodonti dan kopi arabika) masing-masing selama 3, 7 dan 14 hari. Dilakukan pengukuran pergerakan gigi pada hewan coba, kemudian dimatikan, lalu dibuatkan preparat dan pemeriksaan Immunohistokimia (IHC) untuk menghitung ekspresi RANKL, kemudian analisis data menggunakan uji *independent t* dan uji *one way anova*. **Hasil:** Hasil uji statistik dengan *independent sample t-test* terlihat bahwa ada perbedaan yang signifikan ekspresi RANKL antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan nilai pada hari ke-3 ($p: 0.008$), hari ke-7 ($p: 0.012$), dan hari ke-14 ($p: 0.002$) **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti. **Kata Kunci:** kopi arabika, RANKL, remodeling tulang alveolar, pergerakan gigi ortodonti

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------------|
| Halaman Judul | |
| Halaman Persetujuan | i |
| Halaman Pengesahan..... | ii |
| Pernyataan Keaslian Karya Tulis | iii |
| Kata Pengantar | v |
| Abstrak..... | vii |
| Daftar Isi | viii |
| Daftar Gambar | x |
| Daftar Tabel..... | xii |
| Daftar Grafik..... | xiii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSAKA | 6 |
| 2.1 Pergerakan Gigi Ortodonti | 6 |
| 2.2 Fase Pergerakan Gigi | 10 |
| 2.3 Histologi Pergerakan Gigi Ortodonti | 15 |
| 2.4 Hyalinisasi..... | 20 |
| 2.5 Proses Remodeling Tulang Alveolar | 24 |
| 2.6 RANKL | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 2.7 Kopi Arabika..... | 29 |
| 2.8 Efek Konsumsi Kopi Terhadap Tubuh..... | 36 |
| 2.9 Efek Kopi Terhadap Proses Remodeling Tulang..... | 38 |
| BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS..... | 40 |
| 3.1 Kerangka Teori | 40 |
| 3.2 Kerangka Konsep..... | 41 |
| 3.3 Alur Penelitian | 42 |
| 3.4 Hipotesis..... | 43 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | 44 |
| 4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian | 44 |
| 4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian | 44 |
| 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian | 44 |
| 4.4 Identifikasi Variabel Penelitian..... | 46 |
| 4.5 Definisi Operasional | 47 |
| 4.6. Bahan dan Alat Penelitian..... | 47 |
| 4.7. Konversi Dosis Kopi | 50 |
| 4.8. Prosedur Penelitian..... | 50 |
| 4.9. Analisis Data | 56 |
| BAB V HASIL PENELITIAN | 57 |
| 5.1 Gambaran Hasil RANKL..... | 57 |
| 5.2 Uji Normalitas dan Uji Statistik Ekspresi RANK..... | 59 |
| BAB VI PEMBAHASAN..... | 63 |
| BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN | 69 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.1 Diagram representasi gaya ortodonti Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya <i>Continue</i> (B) Gaya <i>Interrupted</i> (C) Gaya <i>Intermittent</i> | 9 |
| Gambar 2.2 aplikasi tekanan pada gigi rotasi. | 18 |
| Gambar 2.3 Area hyalinisasi selama pergerakan gigi. (A) Pergerakan gigi tipping menyebabkan hyalinisasi yang berdekatan dengan crest alveolar.(B) Tipping dengan gaya ekstrim pada dua area hyalinisasi, satu di region apical dan yang lain pada area marginal (C) Pergerakan gigi <i>bodily</i> menyebabkan hyalinisasi yang mndekati bagian pertengahan akar | 21 |
| Gambar 2.4 (A) Perfusi normal dari ligamen periodontal. area gelap yang menunjukkan adanya aliran darah. (B) Gaya sebesar 50 N menekan ligamen periodontal, perhatikan jumlah perfusi yang berkurang namun masih ada aliran darah pada sisi kompresi. (C) Gaya besar dengan aliran darah yang hampr terputus pada area tekanan. Spesimen ini diamati pada potongan horizontal, dengan akar gigi pada bagian kamar pulpa kiri atas. Ligamen periodontal berada pada bagian bawah dan sebelah kanan. | 22 |
| Gambar 2.5 Spesimen histologik dari area ligamen periodontal yang setelah beberapa hari. Saat ligamen periodontal tertekan sampai aliran darah terputus secara total. Setelah ditunda beberapa hari, osteoklas dalam ruang sum-sum tulang di dekatnya mulai menyerang bagian bawah lamina dura dan prosesnya disebut <i>undermining resorption</i> . Bentuk <i>scalloped</i> yang diamati pada gambarmenunjukkan bahwa aktivitas osteoklas aktif | 23 |
| Gambar 2.6 A. <i>Bone Remodelling</i> , B. Respon sitokin karena adanya inflamasi ligament periodontal menyebabkan perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal | 26 |
| Gambar 2.7 Prose Aktivasi Oseteoklas | 26 |
| Gambar 2.8 <i>Pathway osteoclagenesis RANK/RANKL/OPG</i> | 28 |
| Gambar 2.9 Kandungan bioaktif kopi dan perannya dalam tubuh..... | 32 |
| Gambar 2.10 Struktur Kimia Kafein 1,3,7 – methylxanthine | 35 |
| Gambar 2.11 Pengaruh kafein terhadap reseptor adenosin pada saat proses remodeling | 38 |
| Gambar 4.1 Ilustrasi hewan coba dengan aplikasi gaya menggunakan <i>closed coil spring</i> 50 N (wire tambahan dimasukkan ke dalam ujung <i>closed coil spring</i>) antara molar kanan atas pertama dan gigi insisivus atas. | 52 |

| | |
|--|----|
| Gambar 5.1 Ekspresi RANKL hari ke-3 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P= kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)..... | 57 |
| Gambar 5.2 Ekspresi RANKL hari ke-7 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P = kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)..... | 58 |
| Gambar 5.3 Ekspresi RANKL hari ke-14 dengan teknik imunohistokimia (IHC). K=kontrol positif (gaya 50N), P = kelompok perlakuan (gaya 50 N dan kopi arabika 5 mg/ml)..... | 58 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| 1. Tabel Besar gaya untuk pergerakan gigi ortodonti..... | 10 |
| 2. Tabel Respon jaringan terhadap besar dan durasi tekanan | 14 |
| 3. Tabel Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika | 33 |
| 4. Tabel Rerata Ekspresi RANKL pada Setiap Kelompok..... | 59 |
| 5. Tabel Perbandingan Ekspresi RANKL antara 3 kelompok..... | 60 |
| 6. Tabel Perbandingan Ekspresi RANKL Berdasarkan Waktu Pengamatan | 61 |

DAFTAR GRAFIK

1. Ekspresi *RANKL* pada K=kelompok positif (Gaya 50 N), P= kelompok perlakuan (Gaya 50 N + Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) 5 mg/ml pada hari ke-3,7 dan 14.
..... 61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) telah memasukkan maloklusi sebagai *Handicapping Dentofacial Anomali*, yang diartikan sebagai anomali dan dapat menyebabkan cacat atau mengganggu fungsi sistem stomatognati seperti fungsi mastikasi, penelanan, fonetik, sendi temporomandibular dan gangguan pada estetika wajah. Prevalensi penderita maloklusi di Asia 48%, sedangkan prevalensi di Indonesia relatif tinggi sebesar 80%. Maloklusi dapat ditangani dengan perawatan ortodonti, dimana perawatan ini membutuhkan waktu yang relatif lama dikarenakan respon biologis terhadap gaya ortodonti (Sandeeq *et al.*, 2012; Miles *et al.*, 2017; Proffit *et al.*, 2019).

Pengembangan metode untuk mempercepat pergerakan gigi ortodonti telah banyak dilakukan diantaranya dengan bahan alam, salah satu kandungan bahan alam yang memiliki potensi dapat mempercepat perawatan ortodonti adalah kafein dan telah banyak diteliti. Kafein merupakan zat psikoaktif yang terdapat di dalam kopi dan menjadi salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia saat ini. Peningkatan konsumsi kopi di Indonesia berdasarkan data *International Coffee Organization* (ICO) meningkat 9%. Prevalensi konsumsi kopi di Indonesia pada orang dewasa > 19 tahun adalah 89% (Knapik *et al.*, 2022).

Konsumsi kopi secara sistemik dapat memberikan efek pada jalur pensinyalan molekuler yang terkait dengan homeostasis jaringan periodonsium tersebut, hal ini dihubungkan dengan temuan empiris Yi dkk. yang menemukan pengalaman empiris beberapa ortodontis bahwa pasien dalam perawatan ortodonti dan memiliki riwayat *coffeeholic* mengalami pergerakan gigi lebih cepat. Namun, sangat sulit untuk membuktikan hal tersebut melalui pengamatan secara klinis karena banyaknya faktor perancu (Jianru *et al.*, 2012).

Penelitian mengenai kopi dan pengaruhnya terhadap pergerakan gigi ortodonti paling sering digunakan jenis kopi robusta (*coffea canephora L.*), padahal ada jenis kopi yang lebih unggul dan juga banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia yaitu kopi arabika (*coffea arabica L.*) dan menyumbang 75-80% dari total produksi kopi di seluruh dunia, walaupun kopi robusta didapatkan memiliki kandungan kafein yang lebih tinggi sebesar 2.473 % dibandingkan kandungan kafein pada kopi arabika hanya 1.994 % tetapi kopi arabika (*coffea arabica L.*) memiliki banyak kandungan antioksidan, seperti polifenol, flavonoid, proantisianidin, kumarin, asam klorogenat, trigonelin, tokoferol, kafestol dan kahweol lebih tinggi dibandingkan dari kopi robusta (*coffea canephora L.*) (Kristiyanto *et al.*, 2013).

Kandungan kopi arabika (*coffea arabica L.*) dengan jumlah kafein lebih rendah dosisnya dan memiliki lebih banyak antioksidan dibandingkan kopi robusta (*coffea canephora L.*), kelebihan kopi ini jika digunakan sebagai

bahan penelitian didukung dengan beberapa penelitian, salah satunya penelitian Jem S dkk melaporkan pemberian kafein dosis rendah in vitro pada sel punca adiposa turunan primer (ADSCs) dan sel stroma sumsum tulang meningkatkan diferensiasi osteoblas melalui reseptor *osteoprotegerin* (OPG), dimana kopi dapat meningkatkan ekspresi OPG lebih tinggi daripada kafein murni karena kopi tidak hanya mengandung kafein tetapi juga antioksidan. OPG mengikat *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand* (RANKL) pada saat proses aposisi tulang dan bersaing dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B* (RANK) yang memicu diferensiasi osteoklas yang berperan pada saat resorpsi tulang. Jadi dapat dikatakan bahwa sistem RANKL/RANK/OPG inilah yang mengatur dan mengontrol proses remodeling tulang, dimana RANKL mempunyai peran yang penting terhadap keseimbangan antara resorpsi dan aposisi tulang selama pergerakan gigi ortodonti (Jem S *et al.*, 2013).

Golshah dkk. menemukan bahwa injeksi kafein secara signifikan dapat meningkatkan pergerakan gigi ortodonti pada tikus. Namun pada tahun yang sama Berman dkk menemukan bahwa kopi dapat menahan proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas serta menghambat kerja sel osteoblas yang bertugas untuk melakukan aposisi tulang, sehingga rentan terjadi osteoporosis. Temuan tersebut sejalan dengan penelitian Bezerra dkk. menemukan bahwa kafein dosis tinggi meningkatkan keparahan kehilangan tulang alveolar pada tikus yang periodontitis (Golshah *et al.*, 2022; Berman *et al.*, 2022; Bezerra *et al.*, 2008)

Berdasarkan beberapa hasil penelitian yang masih kontradiksi dan masih belum ditemukan penelitian yang menggunakan kopi arabika (*coffea arabica L.*) dalam pengaruhnya terhadap pergerakan gigi ortodonti, maka dari itu peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti?
2. Apakah terdapat pengaruh lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menghitung ekspresi RANKL setelah pemberian kopi arabika (*coffea arabica L.*) selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti (in vivo).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui terdapat pengaruh kopi arabika (*coffea arabica L.*) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti.
2. Untuk mengetahui pengaruh lama pemberian kopi arabika (*coffea*

arabica L.) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Ilmiah

1. Sebagai bahan kajian pengetahuan bagi ortodontis mengenai pengaruh kopi arabika (*coffea arabica* L.) dalam mempercepat proses remodeling tulang alveolar.
2. Sebagai bahan kajian bagi peneliti selanjutnya mengenai kopi arabika (*coffea arabica* L.) dalam mempercepat proses remodeling tulang alveolar.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai bahan pertimbangan alternatif dalam mempercepat proses remodeling tulang alveolar
2. Sebagai bahan tambahan informasi kepada pasien yang sedang menjalani perawatan ortodonti

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pergerakan Gigi Ortodonti

2.1.1 Jenis Pergerakan Gigi

Pergerakan gigi dapat dibagi menjadi empat tipe dasar: *tipping*, translasi, pergerakan akar dan rotasi. Masing-masing tipe pergerakan merupakan hasil dari momen dan gaya berbeda yang diberikan (dalam artian besaran, arah, atau titik aplikasi). Hubungan antara sistem gaya yang diberikan dan tipe pergerakan dapat dijelaskan dengan *moment/force ratio*. *Moment/force ratio* dari gaya yang diberikan dan momen menentukan jenis pergerakan atau *center of rotation*-nya (Nanda, 2005).

a. *Tipping*

Tipping adalah pergerakan gigi dimana pergerakan mahkota gigi lebih banyak daripada akar. *Center of rotation* dari pergerakan berada lebih ke apikal dari pada *center of resistance*. *Tipping* dapat diklasifikasikan menjadi *uncontrolled* dan *controlled tipping* berdasarkan lokasi *center of rotation*-nya. *Uncontrolled tipping* adalah *tipping* yang *center of rotation*-nya berada diantara *center of resistance* dan apeks. Sedangkan *controlled tipping* memiliki *center of rotation* pada apeks akar (Nanda, 2005)

b. *Translasi/bodily*

Pergerakan gigi translasi atau disebut juga pergerakan *bodily*. Translasi gigi biasanya terjadi ketika apeks akar dan mahkota bergerak dengan jarak yang sama dan pada arah horizontal yang sama. Letak *center of rotation* jauh tidak terhingga. Gaya horizontal diberikan pada *center of resistance* gigi akan

menghasilkan pergerakan ini. Namun titik aplikasi gaya yaitu pada braket tidak terletak pada *center of resistance*. Sama seperti *controlled tipping*, pergerakan *bodily* membutuhkan aplikasi gaya simultan dan *couple* pada braket. Dibandingkan dengan *controlled tipping*, besarnya *couple* yang diaplikasikan harus lebih besar untuk mengendalikan sumbu inklinasi gigi (Nanda, 2005)

c. *Torque*

Mengubah sumbu inklinasi gigi dengan menggerakkan apeks akar dengan menjaga mahkota tetap diam dinamakan *torque*. *Center of rotation* dari gigi adalah pada tepi insisal atau braket. Pergerakan akar membutuhkan gaya *couple* yang lebih besar lagi. *Moment/force* rasio 12:1 atau lebih akan menghasilkan *torque*. Pergerakan akar dalam perawatan ortodonti sering disebut juga dengan *torque*. *Torque* merupakan aplikasi gaya yang menimbulkan rotasi, dengan memberikan putaran pada kawat *rectangular*. Biasanya dihitung dengan mengukur sudut kemiringan putaran yang diberikan pada kawat. Besar *torque* tergantung pada ukuran slot, dimensi kawat, dan posisi gigi (Nanda, 2005)

d. Rotasi

Rotasi murni dari gigi membutuhkan *couple*. Secara klinis pergerakan ini umumnya dibutuhkan untuk pergerakan yang terlihat dari pandangan oklusal (Nanda, 2005)

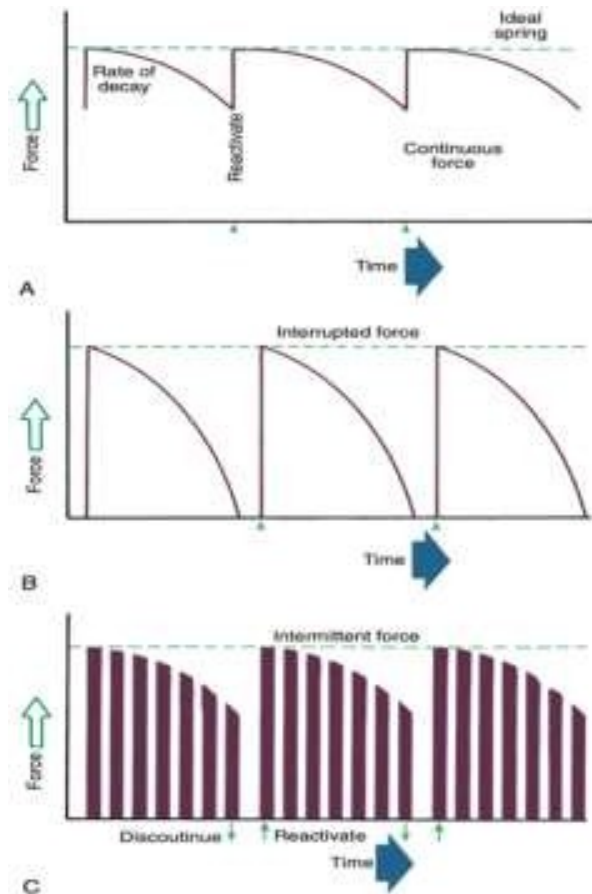
2.1.2 Jenis Gaya

Jenis gaya ortodonti diklasifikasikan menjadi: (Proffit, 2019)

a. Kontinyu: Gaya yang dipertahankan pada fraksi yang cukup besar dari

kunjungan pertama pasien hingga berikutnya.

- b. *Interrupted*: Besar gaya menurun hingga nol diantara proses aktivasi. Baik gaya kontinyu maupun *interrupted* dapat dihasilkan oleh alat cekat dalam bentuk konstan.
- c. *Intermittent*: Besar gaya menurun secara signifikan hingga nol secara *intermittent*, saat alat ortodonti lepasan atau traksi *elastic* untuk alat cekat dilepas pasien, dan selanjutnya kembali ke kondisi normal sesaat setelah alat diinsersi kembali atau *elastic* dipasang kembali. Saat pergerakan gigi terjadi, besar gaya dengan alat lepasan akan menurun dibanding yang terjadi pada alat cekat (kerusakan gaya terjadi yang biasanya kembali ke nol sebelum alat lepasan di aktivasi kembali). Sedikit kemungkinan yang ada bahwa gaya *interrupted* dapat berubah menjadi gaya *intermittent*. Gaya *intermittent* dihasilkan oleh alat yang diaktivasi oleh pasien sendiri seperti plat lepasan, alat fungsional, *headgear* dan *elastic*. Gaya dihasilkan selama fungsi normal (seperti saat mengunyah, menelan dan berbicara) dapat diamati sebagai kasus spesial dari gaya yang diaplikasikan secara *intermittent*, sebagian besar dari gaya tersebut tidak dipertahankan selama beberapa jam per hari untuk memperoleh efek signifikan pada posisi gigi-geligi.



Gambar. 2.1 Diagram representasi gaya ortodonti. (A) Gaya *Continue* (B) Gaya *Interrupted* (C) Gaya *Intermittent* (Proffit *et al.*, 2019)

Terdapat interaksi penting antara besar gaya dan seberapa cepat gaya berkurang pada pemberian gaya kontinyu perawatan ortodonti. Jika gaya cukup ringan, kemajuan pergerakan gigi yang relatif sedikit yang diperoleh dari resorpsi frontal. Jika gaya kontinyu cukup besar, maka pergerakan gigi akan tertunda hingga *undermining resorption* dapat mengabsorpsi tulang sehingga menyebabkan kegoyangan gigi. Gaya kontinyu yang besar dapat merusak pada struktur periodontal dan pada gigi itu sendiri (Proffit *et al.*, 2019)

2.1.3 Besar Gaya

Tabel 1. Tabel besar gaya untuk pergerakan gigi ortodonti

| Tipe pergerakan | Besar gaya (gram force/cm) |
|------------------------|-----------------------------------|
| <i>Tipping</i> | 35-60 |
| <i>Bodily</i> | 70-120 |
| <i>Root uprighting</i> | 50-100 |
| Rotasi | 35-60 |
| Ekstrusi | 35-60 |
| Intrusi | 10-20 |

(Premkumar, 2020)

2.2 Fase pergerakan gigi

Pergerakan gigi yang diinduksi dengan pemberian gaya mekanis oleh alat ortodonti mempunyai 3 fase dalam proses pergerakan gigi. Fase tersebut adalah *initial phase*, *lag phase* dan *postlag phase*. Ketiga fase tersebut terjadi secara berkesinambungan, sehingga bila terjadi gangguan pada salah satu fase maka proses pergerakan gigi juga terganggu (Proffit *et al.*, 2019).

Pada saat gigi diberi tekanan, tulang alveolar di sekitarnya akan mengalami tekukan. Daerah yang cekung diasosiasikan dengan arus negatif dan menyebabkan deposisi tulang sedangkan daerah yang cembung diasosiasikan dengan arus positif dan menyebabkan resorpsi tulang.

Fase - fase dalam pergerakan gigi ortodonti yaitu: (Shroff B, 2016)

a) Fase *Initial*

Fase *Initial* terjadi 24 jam – 48 jam, reaksi seluler dan jaringan berupa munculnya osteoklas, osteoblas progenitor dan sel- sel inflamasi. Pada initial identik sebagai pergerakan secara cepat dan terjadi segera

setelah aplikasi gaya pada gigi. Laju fase ini sebagian besar dihubungkan dengan pemindahan gigi pada celah ligamen periodontal. Segera setelah fase ini, maka akan terjadi fase *lag*, fase ini berkebalikan dengan fase sebelumnya yang mempunyai laju yang rendah bahkan sama sekali tidak terjadi pergerakan gigi. Ligamen periodontal pada area tekanan merupakan tanda utama dari fase ini dan tidak terjadi pergerakan gigi sampai sel-sel osteoklas secara lengkap menghilangkan semua jaringan nekrotik. Inflamasi akut yang terjadi merupakan initial phase dan bersifat eksudatif. Satu sampai dua hari kemudian fase inflamasi akut menjadi inflamasi kronik bersifat proliferasif yang melibatkan fibroblas, sel endotel, osteoblas dan sel-sel tulang alveolar. Selama periode ini leukosit terus bermigrasi ke jaringan paradental dan mengatur proses remodeling. Respon inflamasi akut adalah gambaran khas pada fase awal pergerakan gigi ortodonti. Sitokin yang dikeluarkan oleh *mononuclear cells* sebagai mediator kimiawi yang berinteraksi dengan sel-sel.

b) Fase Lag

Fase *lag* yang ditandai dengan sedikitnya atau bahkan tidak ada pergerakan gigi biasanya terjadi 2-3 minggu lamanya fase ini bergantung dari berbagai macam faktor seperti densitas tulang alveolar, usia dan banyaknya jaringan hialin yang tentunya berbeda pada setiap pasien.

1. *Lag phase* dipresentasikan sebagai pergerakan yang terhenti, dimana terjadi rekrutmen sel-sel dan bagi ligamen periodontal sehingga tulang alveolar mengalami remodeling. Fase ini terjadi ketika

osteoklas sudah terekrut dan osteoblas teraktivasi. Fase kedua pada daerah tekanan dikenali dengan terjadinya penampakan susunan serabut ligamen periodontal yang abnormal. Gangguan aliran darah akibat terjadinya distorsi ini akan membawa pembentukan area hialin dan terhentinya pergerakan gigi. Pembersihan jaringan nekrotik dan resorpsi tulang yang berasal dari daerah alveolar *bone marrow* (*indirect resorption*) dan dari arah ligamen periodontal yang normal (*undermining resorption*) memungkinkan dimulainya kembali pergerakan gigi. Proses komprehensif ini membutuhkan sel fagosit seperti makrofag, *foreign body giant cells*, dan osteoklas yang berasal dari daerah yang berbatasan dengan ligamen periodontal yang belum rusak dan kavitas alveolar bone marrow. Sel ini beraktifitas secara bersamaan menghilangkan jaringan nekrotik dari ligamen periodontal dan yang berbatasan dengan tulang alveolar pada daerah tekanan. Pada daerah regangan, osteoblas diam (*bone surface lining cells*) akan membesar dan mulai memproduksi matrik tulang baru (osteoid). Progenitor osteoblast baru berasal dari populasi *fibroblast-like cells* (*pericytes*) disekitar kapiler ligamen periodontal. Sel preosteoblas ini akan berproliferasi dan migrasi ke arah permukaan tulang alveolar melalui serat-serat *Sharpey's* secara simultan, dilanjutkan fibroblas pada daerah regangan memulai multifikasi dan remodeling matriks disekitarnya. Aplikasi gaya eksternal pada gigi menyebabkan terjadinya pergerakan cairan di dalam kanalikuli. Ketika cairan

kanalikuli berkurang, terjadilah apoptosis osteosit yang terdapat dalam tulang kemudian akan menarik osteoklas sehingga terjadi resorpsi tulang.

2. Fase *Post lag*

Post-lag phase ditandai dengan hilangnya jaringan hialin dan terjadinya resorpsi tulang sehingga menyediakan ruang untuk gigi bergeser. Respon inflamasi memungkinkan terjadinya resorpsi tulang sebagai kunci pergerakan dengan melepas berbagai mediator diantaranya CSF, RANK-L, OPG, *Fibroblas Growth Factor*, TGF dan BMP. Fase lanjut pergerakan gigi secara ortodonti juga dikenal sebagai fase akselerasi dan linear. Pada daerah tekanan gigi menunjukkan serat kolagen tanpa orientasi yang tepat. Permukaan tulang yang tidak beraturan ditemukan yang mengindikasikan terjadinya resorpsi langsung atau frontal. Namun, pada beberapa penelitian terbaru ditunjukkan bahwa zona hialin pada daerah tekanan terjadi pada tahap ini khususnya pada daerah yang diaplikasikan gaya yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan dan penghilangan daerah nekrotik merupakan proses yang terjadi secara terus menerus atau lebih dari satu kejadian selama pergerakan gigi. Selain itu juga menunjukkan bahwa resorpsi tulang alveolar pada daerah tekanan bukan merupakan reaksi terhadap gaya tetapi terjadi untuk menghilangkan jaringan tulang yang berdekatan dengan jaringan hialin. Resorpsi tulang langsung selanjutnya dapat dianggap

sebagai bagian dari proses remodeling dan di daerah regangan terjadi deposisi, keberadaannya ditandai dengan *alkaline phosphatase osteoblastic*.

Tabel 2. Respon jaringan terhadap besar dan durasi tekanan

| Waktu | | Kejadian |
|----------------|---------------|--|
| Tekanan ringan | Tekanan besar | |
| < 1 detik | | Cairan ligamen periodontal <i>incompressible</i> , tulang alveolar mengalami <i>bending</i> , dihasilkan sinyal <i>piezoelectric</i> |
| 1-2 detik | | Cairan ligamen periodontal dihasilkan, Pergerakan gigi dalam ruang ligamen periodontal. |
| 3-5 detik | | Pembuluh darah dalam ligamen periodontal mengalami kompresi sebagian pada sisi yang tertekan, mengalami dilatasi pada sisi regangan, serat ligamen periodontal dan sel-sel mengalami distorsi secara mekanis |
| Menit | | Aliran darah berubah, prostaglandin dan sitokin dilepaskan. |
| < 4 Jam | | Perubahan metabolik terjadi: <i>chemical Messenge</i> mempengaruhi aktivitas seluler, perubahan kadar enzim. |
| 4 jam | | Kadar AMP yang meningkat dapat dideteksi, diferensiasi seluler mulai terjadi dalam ligamen periodontal. |
| 2 hari | | Pergerakan gigi mulai terjadi saat osteoblas dan osteoklas memicu proses <i>remodeling</i> pada soket tulang. |
| | 3-5 detik | Pembuluh darah dalam ligamen periodontal menutup pada sisi yang tertekan |
| | Menit | Aliran darah terhenti pada area ligamen periodontal yang mengalami tekanan |
| | 3-5 hari | Diferensiasi sel terjadi, proses <i>undermining resorption</i> dimulai |
| | 7-14 hari | <i>Undermining resorption</i> mengikis lamina dura yang dekat dengan ligamen periodontal yang mengalami tekanan, pergerakan gigi terjadi |

(Shroff B, 2016)

Pada saat bagian ruffled osteoklas berkontak dengan tulang maka osteoklas akan mengeluarkan asam yang lebih rendah dari level PH, dan osteoklas kemudian meresorpsi matriks tulang yang termineralisasi. Osteoklas tidak dapat menghancurkan osteoid yang tidak termineralisasi. Terdapat protein yang berinteraksi dengan osteoklas dan osteoblas untuk mengontrol resorpsi tulang. Osteoklas memiliki reseptor RANK pada permukaannya. Fungsi utama sel osteoklas adalah melakukan resorpsi tulang selama terjadinya proses remodeling. Osteoklas sering terdapat di dalam lekukan dangkal pada matriks tulang yang di sebut lacuna Howship. Enzim-enzim lisosom yang dikeluarkan sel osteoklas mengikis lekukan ini. Sel osteoklas memiliki pergerakan yang tinggi dan selama melaksanakan proses resorpsi, osteoklas membentuk sebuah tight annular seal dengan tulang yang mengeluarkan asam yang bertujuan untuk memecah komponen mineral dan enzim proteolitik untuk memisahkan bahan organik (Shroff B, 2016).

2.3 Histologi Pergerakan Gigi Ortodonti

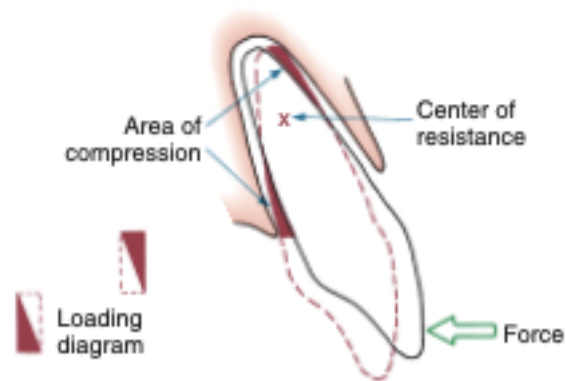
Perubahan histologi dapat dilihat selama pergerakan gigi yang bervariasi berdasarkan durasi dan jumlah tekanan yang diaplikasikan perubahan yang mengikuti aplikasi gaya ringan. Saat gaya diaplikasikan pada gigi, area tekanan dan regangan akan menghasilkan perubahan pada area tekanan yaitu ligamen periodontal pada arah pergerakan gigi mengalami tekanan hingga 1/3 dari ketebalan awalnya. Peningkatan vaskularitas ligamen periodontal pada area ini dapat diamati pada peningkatan suplai darah kapiler. Hal ini meningkatkan suplai darah yang

membantu mobilisasi sel-sel seperti fibroblast dan osteoklas. Osteoklas adalah sel yang meresorpsi tulang yang menempati dinding soket pada area tekanan. Sel ini berada pada tulang yang disebut *Howship's lacunae*. Osteoklas yang berada dalam *Howship's lacunae* mulai meresorpsi tulang. Perubahan orientasi trabekula tulang dapat dilihat beberapa minggu setelah aplikasi gaya ortoonti kontinyu. Trabekula yang biasanya parallel dengan aksis panjang gigi berubah menjadi horizontal misalnya parallel terhadap arah gaya ortodonti. Pola trabekula kembali normal selama fase retensi perawatan. Perubahan pada area gigi yang berlawanan dengan arah gaya disebut area regangan. Pada aplikasi gaya ortodonti, membran periodontal pada area regangan menjadi lebar. Oleh karena itu, jarak antara prosesus alveolaris dan gigi menjadi lebar. Selain pelebaran serat periodontal, vaskularisasi yang meningkat juga ditemukan pada sisi regangan sama seperti pada sisi tekanan. Vaskularisasi yang meningkat menyebabkan mobilisasi sel-sel seperti fibroblast dan osteoblas di area ini (Proffit *et al*, 2019).

Pergerakan gigi dapat dibagi dalam 3 tahapan yaitu: (1) perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal, (2) pembentukan dan pelepasan dari senyawa kimia, (3) aktivasi sel-sel (Adilah *et al.*, 2010).

Hal penting yang harus diperhatikan dalam menggerakkan gigi secara ortodonti adalah pemberian kekuatan yang adekuat dan dengan presentase yang telah diperkirakan sebelumnya. Durasi dari pemberian tekanan yang telah diperhitungkan juga merupakan komponen penting untuk

menghasilkan *second messenger* yang berfungsi untuk menstimulasi diferensiasi seluler. Sesudah tekanan berlangsung sekitar 4 jam, terjadi perubahan kimiawi (adanya *adenosine monophosphate* = *AMP*) yang merupakan *second messenger* yang diperlukan untuk perubahan fungsi sel misalnya diferensiasi. Perubahan ini terdeteksi oleh sel-sel fibroblast, osteoblas dan osteosit yang masih terhubung dengan matriks ekstraseluler. Segera sesudah penggunaan tekanan pada ligamen periodontal, terjadi peningkatan ekspresi prostaglandin dan interleukin-1 beta yang merupakan mediator penting terjadi respon sel. Artinya pemberian gaya harus mencukupi, tidak terlalu besar dan tidak pula terlalu kecil agar dapat menstimulasi proses resorpsi. Jika proses resorpsi sudah terjadi akibat induksi gaya mekanis dari peranti ortodonti, maka sebagai proses homeostasis akan terjadi aposisi untuk menggantikan tulang yang telah diresorpsi. Pemberian gaya mekanis yang terlalu besar akan menyebabkan kegoyangan pada gigi, sebaliknya gaya yang terlalu kecil tidak akan menstimulasi osteoklas untuk melakukan tugasnya. Induksi gaya mekanis yang diberikan pada gigi akan menyebabkan *displacement* dan deformasi pada gigi (Shroff B, 2016).



Gambar 2.2. Aplikasi tekanan pada gigi rotasi. Tekanan yang besar nampak pada apeks akar dan *crest* tulang alveolar, namun tekanan menurun hingga 0 pada titik CR. *Loading diagram* terdiri dari dua bentuk segitiga seperti yang ditunjukkan pada gambar (Proffit *et al.*, 2019)

Bila tekanan yang besar dan berlangsung lama mengenai gigi maka banyak pembuluh darah di daerah tekanan yang luas akan menutup sehingga tidak ada pasokan darah ke ligamen periodontal. Pada daerah tersebut tidak terbentuk osteoklas tetapi sel-sel mati dalam keadaan steril yang secara histologis tidak tampak adanya sel-sel di daerah tersebut. Bila terjadi keadaan semacam ini, *remodeling tulang* terjadi pada daerah yang nekrotik dilakukan oleh sel yang berasal dari daerah yang lebih jauh dari ligamen periodontal. Daerah yang tidak bervaskularisasi dan tidak didapatkan sel ini sering disebut daerah hialinisasi meskipun pada daerah tersebut tidak didapatkan hialin (Shroff B, 2016).

Sesudah beberapa hari terdapat sel yang memasuki daerah yang nekrotik (hialinisasi) dan didapatkan osteoklas yang mulai meresorpsi tulang yang berdekatan dengan daerah ligamen periodontal yang nekrotik. Kejadian ini disebut sebagai *undermining resorption* karena resorpsi dilakukan tidak langsung pada lamina dura tetapi dari tulang yang jauh dari

lamina dura. Bila terjadi hialinisasi dan *undermining resorption*, maka pergerakan gigi akan tertunda karena tertundanya stimulasi diferensiasi sel serta tebalnya tulang yang harus di resorpsi dari balik lamina dura. Bila resorpsi langsung dapat mulai terjadi pada hari kedua maka *undermining resorption* baru terjadi pada hari ketujuh sampai hari keempat belas. Kekuatan yang besar juga menyebabkan rasa sakit (Proffit *et al*, 2019).

Saat gaya ortodonti diberikan pada gigi dan ligamen periodontal (PDL) yang berdekatan tertekan, sistem kekebalan merespon di lokasi tersebut untuk menghilangkan stres jaringan. Sebagai bagian dari respons stres, ATP dilepaskan dari trombosit dan dapat berikatan dengan protein saluran membran P2RX7 yang terletak di permukaan sel imun dan/atau sel PDL. Setelah mengikat ATP, saluran ion P2RX7 dibuka, memungkinkan pertukaran kalium intraseluler (K^+) dan natrium ekstraseluler (Na^{++}), bersamaan dengan memicu peningkatan kalsium (Ca^{++}) dari simpanan intraseluler. Peningkatan Ca^{++} intraseluler akan mengaktifkan caspase-1 (juga disebut IL-1 β converting enzyme atau ICE) yang terletak di kompleks inflamasi dengan sel (tidak digambarkan). Caspase-1 memotong molekul pro-IL-1 β , melepaskan IL-1 β dewasa aktif untuk fungsi biologis. IL-1 β dapat merekrut sel inflamasi lain ke lokasi kerusakan jaringan, dan dapat berikatan dengan reseptornya pada permukaan sel pro-osteoblastik untuk memberi sinyal aktivasi gen seperti RANKL dan OPG. Ketika protein RANKL disintesis dan diekspresikan pada permukaan sel osteoblas, bersamaan dengan produksi M-CSF dan pengikatannya ke reseptor c-fms

pada permukaan sel pra-osteoklas, sel prekursor osteoklas disinyalkan untuk matang menjadi osteoklas fungsional. OPG dan RANKL dapat bertindak untuk meredam sinyal maturasi ke sel pro-osteoklas dengan mengganggu interaksi RANKL dan RANK. Aksi osteoblas dan osteoklas diperlukan untuk menyelesaikan tekanan jaringan di dalam PDL dari aplikasi gaya ortodonti (Shroff B, 2016).

2.4 Hyalinisasi

Hyalinisasi merupakan bentuk degenerasi jaringan yang ditandai oleh pembentukan substansi homogenus eosinofilik. Hyalinisasi ligamen periodontal menunjukkan ligamen periodontal yang mengalami tekanan dan degenerasi. Proses patologis konvensional dari hyalinisasi bersifat *irreversible*, namun hyalinisasi ligamen periodontal merupakan proses yang *reversible*. (Shroff B, 2016).

Perubahan yang dapat diamati selama pembentukan zona hyalinisasi:

Adanya zona hyalinisasi menunjukkan bahwa ligamen menjadi tidak berfungsi dan oleh karena itu resorpsi tulang tidak dapat terjadi. Gigi menjadi tidak mampu untuk melakukan pergerakan selanjutnya hingga jaringan yang rusak secara lokal telah hilang dan dinding tulang alveolar yang berdekatan teresorpsi.

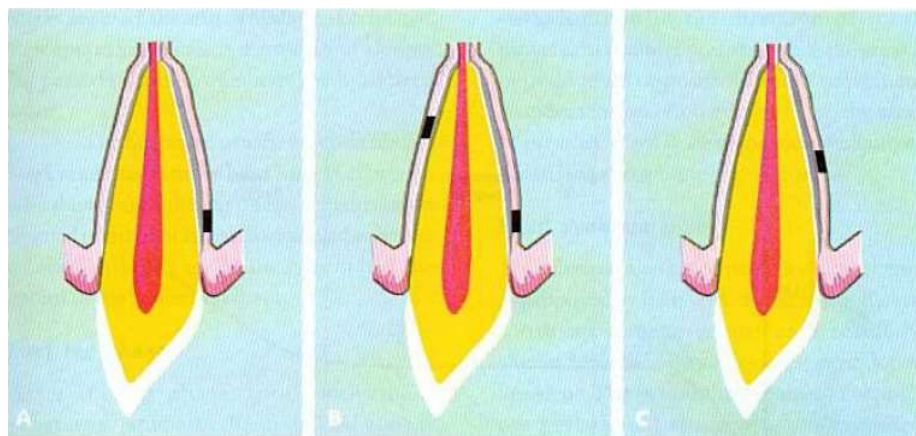
Eliminasi jaringan *hyaline* terjadi melalui dua mekanisme:

- Resorpsi tulang alveolar oleh osteoklas yang berdiferensiasi pada membran periodontal intak perifer dan ruang sum-sum yang berdekatan.
- Invasi sel-sel dan pembuluh darah dari perifer zona tekanan dimana

jaringan nekrotik dibuang. Sel-sel masuk ke dalam jaringan *hyaline* dan mengeliminasi jaringan fibrous yang tidak diinginkan melalui aksi enzimatis dan fagositosis.

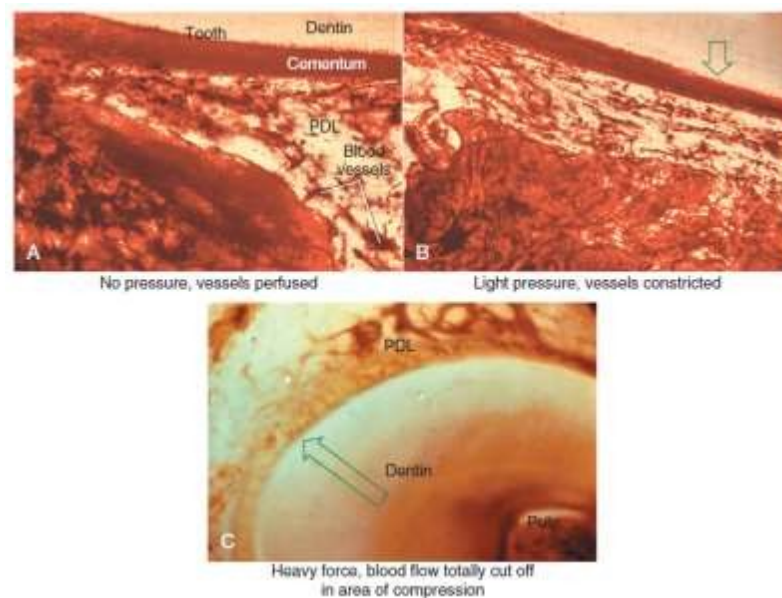
Semakin besar gaya, semakin lebar area hyalinisasi. Oleh karena itu, area yang lebih luas dari ligamen menjadi kurang berfungsi, dimana ditunjukkan dengan adanya *undermining resorption*. Jika gaya yang lebih ringan diberikan, zona hyaline menjadi lebih kecil dan area yang lebih luas dari ligamen yang masih berfungsi masih tersedia. Resorpsi frontal ini mendominasi pada gaya ringan yang diberikan (Shroff B, 2016).

Lokasi dan perluasan jaringan hyaline bergantung pada kondisi pergerakan gigi. Pada kasus pergerakan gigi *tipping*, hyalinisasi dekat pada area *crest alveolar* sementara pada pergerakan gigi *bodily*, letaknya pada bagian pertengahan dari akar. Kapanpun gaya yang ekstrim diberikan pada gigi selama pergerakan *tipping*, maka akan menghasilkan dua area hyalinisasi, satu di region apikal dan yang lain di area marginal (Proffit et al., 2019).



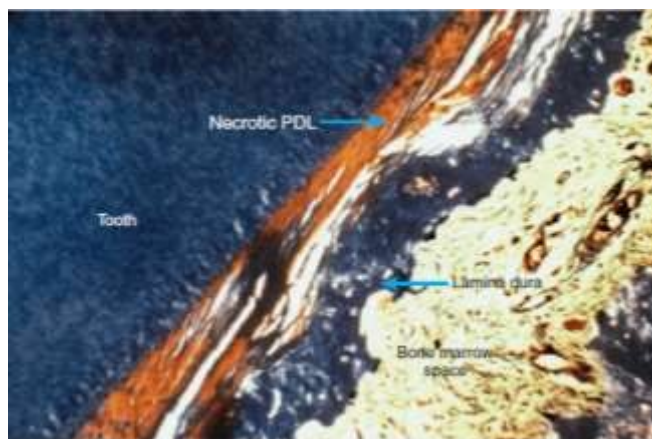
Gambar 2.3. Area hyalinisasi selama pergerakan gigi. (A) Pergerakan gigi *tipping* menyebabkan hyalinisasi yang berdekatan dengan *crest alveolar*. (B) *Tipping* dengan gaya ekstrim pada dua area hyalinisasi, satu di region apikal dan yang lain pada area marginal (C) Pergerakan gigi *bodily* menyebabkan hyalinisasi yang mendekati bagian pertengahan akar (Proffit et al, 2019)

Tekanan kontinyu pada gigi yang cukup besar dapat menutup pembuluh darah secara total dan menghentikan suplai darah ke area ligamen periodontal. Gambaran histologisnya menunjukkan sel-sel menghilang, area vaskuler pada ligamen periodontal merujuk pada *hyalinised*. Meskipun sebutannya seperti itu, prosesnya sama sekali tidak melibatkan pembentukan jaringan konektif hyaline. Proses tersebut menggambarkan adanya kehilangan semua sel-sel yang tak dapat terhindarkan saat suplai darah terputus secara total. Saat hal ini terjadi, proses *remodelling* tulang membatasi area nekrotik pada ligamen periodontal sebaiknya dipenuhi oleh sel-sel yang berasal dari area yang tidak mengalami kerusakan di dekatnya.



Gambar 2.4. (A) Perfusi normal dari ligamen periodontal. area gelap yang menunjukkan adanya aliran darah. (B) Gaya sebesar 50 N menekan ligamen periodontal, perhatikan jumlah perfusi yang berkurang namun masih ada aliran darah pada sisi kompresi. (C) Gaya besar dengan aliran darah yang hampir terputus pada area tekanan. Spesimen ini diamati pada potongan horizontal, dengan akar gigi pada bagian kamar pulpa kiri atas. Ligamen periodontal berada pada bagian bawah dan sebelah kanan. (Proffit *et al.*, 2019)

Setelah penundaan selama beberapa hari, elemen seluler mulai menginvasi area nekrotik (*hyalinised*). Dan yang lebih penting, osteoklas ditemukan dalam ruang sum-sum tulang di dekatnya dan mulai menyerang bagian bawah dari tulang yang berdekatan dengan area nekrotik ligamen periodontal. Proses ini lebih tepat disebut *undermining resorption*, karena serangannya mulai dari bagian bawah lamina dura. Saat hyalinisasi dan *undermining resorption* terjadi, penundaan yang tak biasa dihindari dari pergerakan gigi terjadi. Pertama hal ini disebabkan oleh penundaan dalam menstimulasi diferensiasisel-sel dalam ruang sum-sum tulang, kedua karena ketebalan tulang harus dihilangkan pada bagian bawah struktur sebelum pergerakan gigi terjadi. Interval waktu yang berbedadari pergerakan gigi saat resorpsi frontal yang di banding dengan *undermining resorption*.



Gambar 2.5. Spesimen histologik dari area ligamen periodontal yang setelah beberapa hari. Saat ligamen periodontal tertekan sampai aliran darah terputus secara total. Setelah ditunda beberapa hari, osteoklas dalam ruang sum-sum tulang di dekatnya mulai menyerang bagian bawah lamina dura dan prosesnya disebut *undermining resorption*. Bentuk *scalloped* yang diamati pada gambar menunjukkan bahwa aktivitas osteoklas aktif (Proffit *et al.*, 2019)

2.5 Proses Remodeling

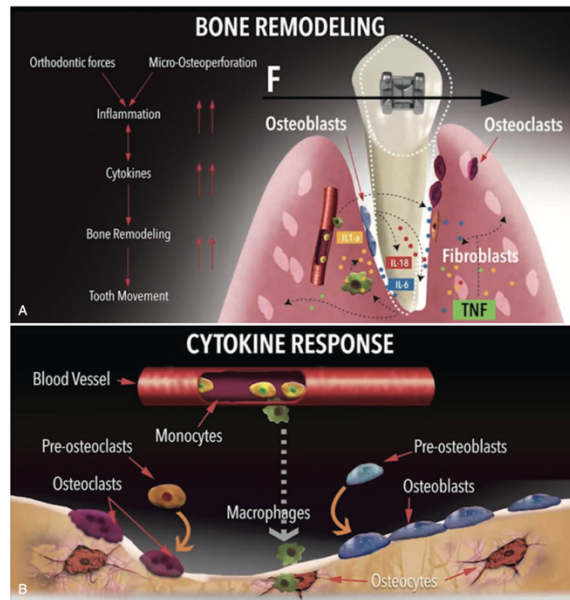
Tulang merupakan jaringan dinamik yang secara konstan melakukan remodeling akibat respon mekanik dan perubahan hormon. Remodeling tulang merupakan keseimbangan dinamik antara resorpsi tulang oleh sel osteoklas dan aposisi tulang oleh sel osteoblas. Remodeling ini dimulai dari perubahan permukaan tulang yang pasif menjadi perubahan permukaan tulang yang mengalami resorpsi (Graber *et al.*, 2017).

Pembebanan mekanik pada tulang menimbulkan stress mekanik dan strain atau resultant tissue deformation yang menimbulkan efek pada jaringan tulang yaitu pembentukan tulang pada permukaan periosteal sehingga memperkuat tulang dan menurunkan *bone turnover* yang mengurangi penyerapan tulang. Dengan demikian, pembebanan mekanik dapat memperbaiki ukuran, bentuk, dan kekuatan jaringan Tulang (Graber *et al.*, 2017)

Ketika aplikasi dari piranti ortodonti dikenakan pada gigi, maka ligamen periodontal akan mengalami tekanan dan menimbulkan pergerakan gigi dimana sebelumnya juga terjadi distorsi matriks ligamen periodontal dan perubahan seluler dari ligamen periodontal. Pada sisi tekanan, osteoklas progenitor tersebar dalam aliran darah, kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi selanjutnya menginduksi proses resorpsi tulang. Setelah beberapa jaringan nekrotik tereliminasi, osteoklas yang berada pada ruang ligamen periodontal meresorpsi tulang alveolar pada sisi tekanan dan Tekanan piranti ortodonti dapat menstimulasi remodeling dari tulang alveolar yang

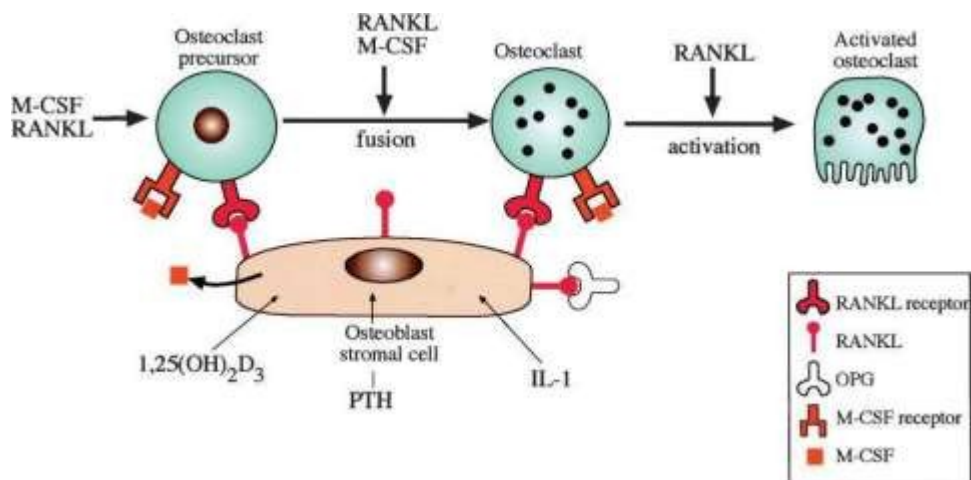
memungkinkan terjadinya pergerakan gigi. Sebelum terjadinya proses remodeling, terlebih dahulu terjadi perubahan pada ligamen periodontal. Beberapa signaling pathways teraktivasi sehingga terjadi turnover pada ligamen periodontal, resorpsi dan aposisi tulang alveolar. Proses remodeling tulang merupakan proses interaksi antara resorpsi dan aposisi, yang memegang peran penting dalam menjaga sistem homeostasis tulang (Miles, 2017).

Sitokin ada yang bersifat proinflamasi yaitu IL-1 yang mengaktifkan pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang pada sisi tekanan, serta sitokin antiinflamasi seperti OPG dan TGF- β yang menghambat pembentukan osteoklas dengan cara meningkatkan osteoblas pada sisi tarikan. Sitokin meningkatkan sekresi transforming growth factor (TGF- β), yang merupakan salah satu faktor pertumbuhan. Transforming growth factor- β (TGF- β) adalah sitokin multifungsi dan sangat penting untuk diferensiasi sel. TGF- β telah terbukti menginduksi ekspresi OPG dalam sel-sel osteoblastik dan menghambat diferensiasi dan aktivasi osteoklas. Diantara grup sitokin yang menstimulasi osteoklastogenesis adalah IL-1, IL-6, *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Granulocyte* dan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF). Sedangkan IL-4, IL-10 IL-18 dan *interferon- γ* merupakan sitokin yang menghambat osteoklas togenesis. Terjadinya peningkatan IL- 6 memegang peranan penting akan terjadinya beberapa penyakit, antara lain berpengaruh pada remodeling dan terjadinya penyerapan tulang secara berlebihan (Graber *et al.*, 2017).



Gambar 2.6 A. Bone Remodelling, B. Respon sitokin karena adanya inflamasi ligament periodontal menyebabkan perubahan aliran darah akibat tekanan pada ligamen periodontal (Sumber: Graber *et al.*, 2017).

Osteoklas mengikat dirinya ke tulang melalui integrin (protein). Vibronektin akan membantu mengikat osteoklas ke tulang. Tulang diresorpsi pada *Howshop's Lacunae* menyebabkan gigi bergerak pada tingkat yang konsisten.



Gambar 2.7 Proses Aktivasi Osteoklas (Graber *et al.*, 2017)

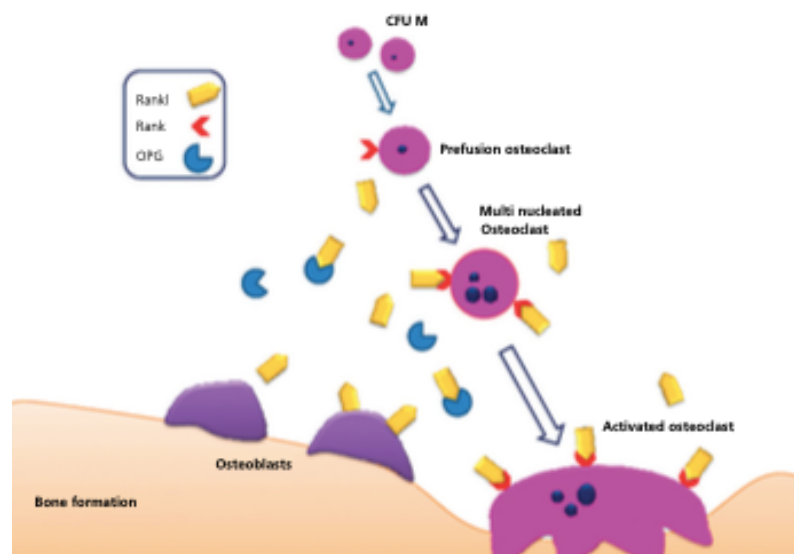
2.6 Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL)

Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) adalah reseptor yang mengatur remodeling tulang selama pergerakan gigi ortodonti. Aktivator Reseptor Nuclear Factor- κ B (RANK) adalah reseptor yang berinteraksi dengan RANKL memicu diferensiasi osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang. RANKL diekspresikan pada fibroblas dan osteoblas di ligamen periodontal pada area tekanan berperan dalam diferensiasi osteoklas yang merespon apabila ada gaya mekanik. Selama proses resorpsi tulang alveolar, RANKL dapat juga dideteksi pada odontoblas, osteoklas, dan sel-sel lain yang ditemukan di jaringan ligamen periodontal. Sel-sel ini juga menunjukkan beberapa kemiripan dengan osteoblas, yang tidak hanya terlibat dalam aposisi tulang, tetapi juga osteoklastogenesis melalui kemampuannya untuk mengekspresikan RANKL (Shroff B, 2016).

RANKL yang merupakan salah satu family ligan dari TNF disebut juga OPG L, ODF dan memiliki reseptor RANK yang merupakan kunci pengaturan remodeling tulang dan sangat esensial dalam perkembangan dan aktivasi sel osteoklas. RANKL dan reseptornya, RANK di ekspresikan di osteoklas dan sel prekursor RANKL dan RANK berubah menjadi sebuah molekul yang berfungsi dalam formasi dan meningkatkan fungsi osteoklas. Selanjutnya, RANKL akan berikatan RANK pada permukaan sel osteoklas progenitor untuk merangsang differensiasi sel tersebut. Selain itu, sel osteoblas juga mensekresikan suatu substansi yang berfungsi sebagai reseptor dan dapat juga mengikat RANKL yang disebut OPG, OPG dapat beraksi sebagai penghambat

pembentukan osteoklas dengan cara berikatan dengan RANKL sehingga mencegah interaksi antara RANKL dan RANK pada progenitor osteoklas . RANKL dan OPG yang diproduksi di osteoblas dan fibroblas ligamen periodontal memegang peran penting dalam regulasi jaringan ikat dan resorpsi tulang selama proses pergerakan gigi ortodonti (Shroff B, 2016).

Proses remodeling tulang juga melibatkan faktor sistemik. Reaksi sistemik berperan dalam meregulasi kadar mineral dalam tulang serta mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas. Reaksi sistemik tersebut berupa aktivitas hormon paratiroid, vitamin D, kalsitonin dan estrogen. Hormon paratiroid akan mengaktifkan adenil siklase yang akhirnya menghasilkan c-AMP. Paratiroid juga menstimulasi RANKL yang meningkatkan produksi osteoklas. Kalsitonin bertindak sebagai antagonis fisiologis terhadap paratiroid yang berfungsi untuk menghambat resorpsi tulang (Shroff B, 2016).



Gambar 2.8: *Pathway osteoclastogenesis RANK/RANKL/OPG*
(Shroff B, 2016)

Estrogen mengatur pembentukan transforming growth faktor β (TGF- β) yang dapat mengakibatkan turunnya osteoklas. Level esterogen dalam tubuh berpengaruh dalam proses remodeling tulang, khususnya bagi wanita. Perawatan ortodonti pada wanita yang mengalami peningkatan kadar esterogen akan berjalan lambat, sedangkan bagi wanita yang mengalami defisiensi esterogen, proses pergerakan gigi ortodonti akan berjalan dengan cepat.

2.7 Kopi Arabika

2.7.1 Gambaran dan Taksonomi Kopi Arabika

Tanaman kopi arabika tumbuh rimbun dan membentuk pohon perdu kecil. Memiliki percabangan yang lentur serta berdaun tipis. Daun kopi berwarna hijau mengkilap yang tumbuh berpasangan dengan berlawanan arah. Bentuk daun tanaman kopi lonjong dengan tulang daun yang tegas. Bunga berwarna putih yang beraroma wangi. Bunga tersebut muncul pada ketiak daunnya. Buah kopi tersusun dari kulit buah (epicarp), daging buah (mesocarp) disebut juga pulp, dan kulit tanduk (endocarp). Buah yang terbentuk akan matang selama 7–11 bulan. Pada umumnya buah kopi memiliki dua biji kopi. Biji kopi dibungkus kulit keras disebut kulit tanduk (parchment skin). Biji mempunyai alur pada bagian datarnya. Perakaran tanaman kopi arabika lebih dalam daripada kopi robusta. Sehingga kopi arabika lebih tahan kering dibandingkan dengan kopi robusta. Tanaman dapat berakar lebih dalam pada tanah normal, tetapi 90% dari perakaran tanaman kopi berada pada lapisan tanah diatas 30 cm (Rahardjo P, 2012).

Taksonomi Kopi Arabika:

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
- Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
- Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
- Kelas : Magnoliopsida (Tumbuhan berkeping dua/dikotil)
- Sub kelas : Asteridae
- Ordo : Rubiales
- Famili : Rubiaceae (suku kopi-kopian)
- Genus : Coffea
- Spesies : Coffea arabica L.

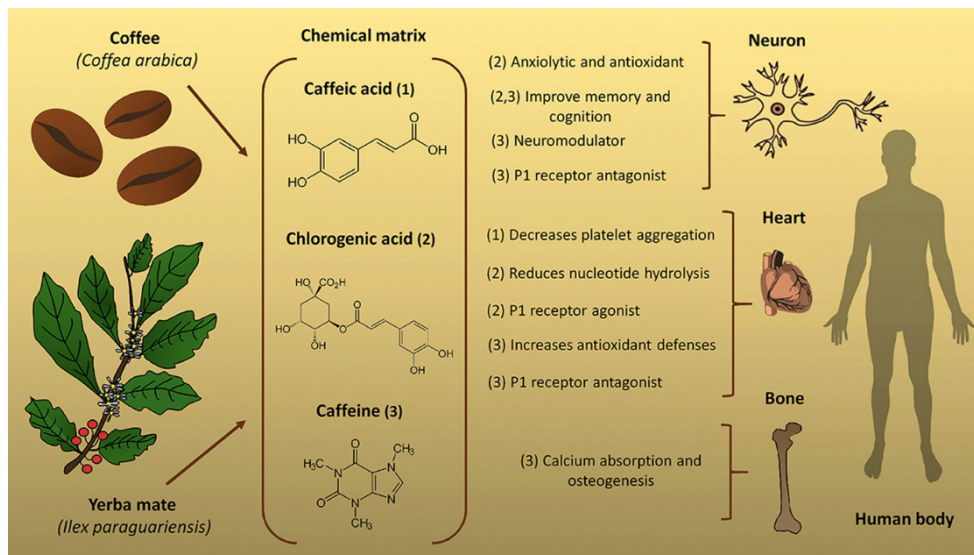
Kopi arabika (*Coffea arabica L.*) telah banyak digunakan sebagai obat tradisional dalam pengobatan antiselulit, antihiperlipidemia, dan antiinflamasi. Kopi arabika (*Coffea arabica L.*) diisolasi menggunakan metode ekstraksi maserasi untuk mendapatkan metabolit sekunder yang dikandung oleh kopi arabika. Pelarut yang biasa digunakan untuk melakukan ekstraksi adalah pelarut etanol 70% dan etanol 96%. Beberapa konstituen yang diekstraksi dari kopi arabika adalah flavonoid, tannin, saponin, triterpenoid, asam klorogenat, dan kafein. Beberapa metabolit ini memiliki aktivitas spesifik sebagai antihiperlipidemia, antiselulit, antiinflamasi, dan antioksidan (Rahardjo, 2012).

2.7.2 Kandungan Kopi Arabika

Berdasarkan beberapa penelitian yang menganalisis kandungan kopi arabika menyatakan bahwa kopi arabika mengandung campuran kompleks

bahan kimia yang menyediakan sejumlah besar asam klorogenat dan kafein. Cafestol dan kahweol adalah diterpen dan dikaitkan dengan sifat kopi yang meningkatkan kolesterol. Selain itu, kopi juga mengandung ratusan senyawa nutrisi seperti karbohidrat, lipid, protein, vitamin, mineral, alkaloid, dan senyawa fenolik. Kafein bersifat alkaloid dan nama kimianya adalah 1,3,7-trimethylxanthine. Dalam berbagai fungsi fisiologis, ia bertindak sebagai antagonis nonselektif terhadap reseptor adenosin (AL-Asmari *et al.*, 2020).

Kafein adalah salah satu obat perangsang psikoaktif yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Banyak manfaat kesehatan dari asam klorogenat, asam klorogenat memainkan peran penting dalam pencegahan berbagai penyakit terkait stress oksidatif. Asam klorogenat adalah senyawa kimia teresterifikasi yang ditemukan dalam kopi. Asam klorogenat memainkan peran penting dalam mengatur glukosa dan metabolisme lipid dan gangguan serupa lainnya, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, kelebihan berat badan dan obesitas, kanker, dan penyakit hati berlemak (steatosis hati). Selain itu, juga bersifat antidiabetes, antiinflamasi, antikarsinogenik, dan antiobesitas serta berpotensi memberikan banyak manfaat kesehatan. Lipid kopi (kahweol dan cafestol) mengandung lipid kopi bernama kahweol dan cafestol. Kahweol dan cafestol adalah diterpen (senyawa larut lemak) yang memiliki sifat antikarsinogenik. Ia juga bekerja melawan aktivitas aflatoxin B1 (AFB1) pada manusia. Ini meningkatkan kadar kolesterol dalam darah manusia ketika dikonsumsi (Naeli F *et al.*, 2012).



Gambar 2.9. Kandungan bioaktif kopi dan perannya dalam tubuh (AL-Asmari *et al.*, 2020).

2.7.3 Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika

Tanaman kopi arabika memiliki beberapa aktivitas. Pada daun telah dilakukan penelitian bahwa daun kopi arabika memiliki aktivitas antiinflamasi serta memiliki aktivitas antioksidan. Daun kopi arabika memiliki kandungan senyawa flavonoid dimana senyawa flavonoid ini memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi (Wenas *et al.*, 2020)

Flavanoid dalam daun kopi arabika juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Selain daun, bagian yang sering digunakan dalam pemanfaatan kopi arabika yaitu biji kopinya. Biji kopi arabika memiliki beberapa aktivitas di antaranya sebagai antihiperqlikemik, antiselulit, dan antihiperurisemia. Biji kopi arabika mengandung senyawa polifenol yaitu asam klorogenat dimana senyawa tersebut dapat menurunkan kadar glukosa dalam dan asam klorogenat juga memiliki aktivitas menghambat enzim xanthin yang mengakibatkan kadar asam urat menurun. Biji kopi mengandung golongan

alkaloid seperti kafein, kafein memiliki aktivitas sebagai antiselulit dengan mengurangi lipogenesis dan meningkatkan lipolysis.(Hamdani *et al.*, 2020)

Tabel 3. **Aktivitas Farmakologi Kopi Arabika**

| Bagian Tanaman | Aplikasi | Referensi |
|----------------|------------------|------------------------------------|
| Daun | Antiinflamasi | (Wenas <i>et al.</i> , 2020) |
| | Antioksidan | (Puspitasari <i>et al.</i> , 2017) |
| Biji Kopi | Antihiperlikemik | (Hamdani & Nurman, 2020) |
| | Antiselulit | (Chandra & Fitria, 2019) |
| | Hiperurisemia | (Dewajanti <i>et al.</i> , 2019) |

(Muharram F, 2022)

Beberapa produk sampingan atau limbah yang didapatkan dalam proses pengolahan kopi ternyata memiliki aktivitas seperti antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, anticellulite, dan sunscreen. Husk atau disebut cascara merupakan limbah kulit kopi yang dikeringkan adapun kandungan dari husk diantaranya asam klorogenat, kafein, dan tanin yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Blinová *et al.*, 2017)

Silver skin atau kulit ari biji kopi mengandung senyawa Polyfenol, asam klorogenat, dan kafein yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, serta anticellulite (Puga *et al.*, 2017)

Ampas kopi memiliki kandungan kafein, senyawa fenolik yaitu asam klorogenat yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba dan bisa diaplikasikan sebagai sunscreen (Ameca *et al.*, 2018)

2.7.4 Formulasi Bentuk Sediaan Kopi Arabika

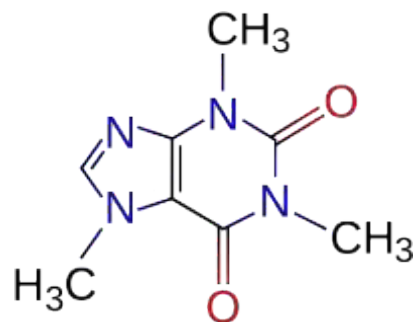
Tanaman kopi arabika diformulasikan dalam beberapa bentuk sediaan farmasi di antaranya gel scrub, gel-krim, lipbalm, *body scrub cream*, *body splash*, gel nanopartikel. Gel scrub adalah pembersih wajah bekerja dengan

pengelupasan sel-sel kulit mati sehingga kulit tidak kusam dan lebih halus. Kandungan kafein di dalam kopi arabika membuat kulit menjadi halus dan lembab sehingga membuat kulit terasa lebih halus dan kencang sehingga cocok dibuat gel scrub wajah. Dalam penelitian pembuatan sediaan gel scrub wajah yang dilakukan oleh menggunakan formulasi karbopol 940 sebanyak 2% sebagai gelling agent, propil paraben sebanyak 0,1% sebagai pengawet, trietanolamin sebanyak 2% sebagai stabilisator gel, propilen glikol sebanyak 2% sebagai humektan dan aquadest sampai 100 % sebagai pelarut. Evaluasi formulasi kulit gel yang dilakukan meliputi penilaian kualitas fisik formulasi dan uji iritasi pada 3 ekor kelinci. Hasil evaluasi sediaan menunjukkan bahwa semua formulasi stripping gel berbentuk gel, partikel hitam, berbau khas, homogen, stabil setelah 6 siklus, pH (4,5-7,8), lengket (2300 detik), mudah menyebar (57 cm) dan viskositas (2000-4000 cP) menghasilkan respons iritasi kulit ringan pada uji iritasi kelinci (Putri *et al*, 2021).

Formulasi sediaan gel, krim, gel-krim juga sudah dilakukan penelitian, ampas kopi arabika secara empiris sudah digunakan sebagai antiselulit karena kandungan kafein dari biji kopi arabika. Oleh karena itu, dibuatlah sediaan gel, krim, dan krim gel seperti yang dilakukan oleh memformulasikan ekstrak biji kopi arabika dalam ketiga bentuk sediaan tersebut (Chandra D *et al*, 2019).

Kafein (1,3,7-metilxantin) yang merupakan keluarga dari golongan metilxantin dan merupakan substansi psikoaktif yang sering di konsumsi dan terkandung dalam kopi, teh, dan minuman berkarbonasi. Kafein merupakan

seyawa yang terpenting dalam biji kopi. Jenis kopi yang banyak beredar di Indonesia adalah kopi Robusta dan kopi Arabika. Kandungan kafein dalam bijikopi Robusta lebih banyak dibandingkan pada kopi Arabika. Pada kopi Robusta terdapat kandungan kafein yang lebih tinggi sebesar 2.473 % dibandingkan kandungan kafein pada kopi arabika 1.994 %. Kafein tidak hanya terdapat pada kopi namun juga pada tumbuhan teh, coklat, minuman berkarbonasi, dan minuman berenergi (Widyatomo *et al.*, 2011)



Gambar 2.10 Struktur Kimia Kafein 1,3,7 – methylxanthine.
(Widyotomo *et al.*, 2011)

Kafein adalah senyawa alkaloid yang terkandung secara alami pada lebih dari 60 jenis tanaman. Kafein diproduksi secara komersial dengan cara diekstraksi dari tanaman tertentu serta diproduksi secara sintesis. Produksi kafein bertujuan untuk memenuhi kebutuhan industry minuman. Menurut FDA (*Food Drug Administration*), dosis kafein yang diizinkan 100-200 mg/hari, sedangkan menurut SNI 01-7152-2006 batas maksimum kafein dalam makanan dan minuman yaitu 150 mg/hari dan 50 mg/sajian. Kafein merupakan salah satu jenis alkaloid yang banyak terdapat dalam biji kopi, daun teh, dan biji coklat (Rahadian, 2009).

Kafein dapat bereaksi dengan asam, basa, dan logam berat dalam asam. Bersifat basa monokidic yang lemah dan dapat memisah dengan penguapan air. Dengan asam, kafein akan bereaksi dan membentuk garam yang tidak stabil, sedangkan dengan basa akan membentuk garam yang stabil. Kafein mudah terurai dengan alkali panas membentuk kafeidin. Kafein disintesis dalam pericarp dan dapat larut dalam air, mempunyai aroma wangi tetapi memberikan cita rasa yang pahit (Widyatomo *et al.*, 2011)

2.8 Efek Konsumsi Kopi Terhadap Tubuh

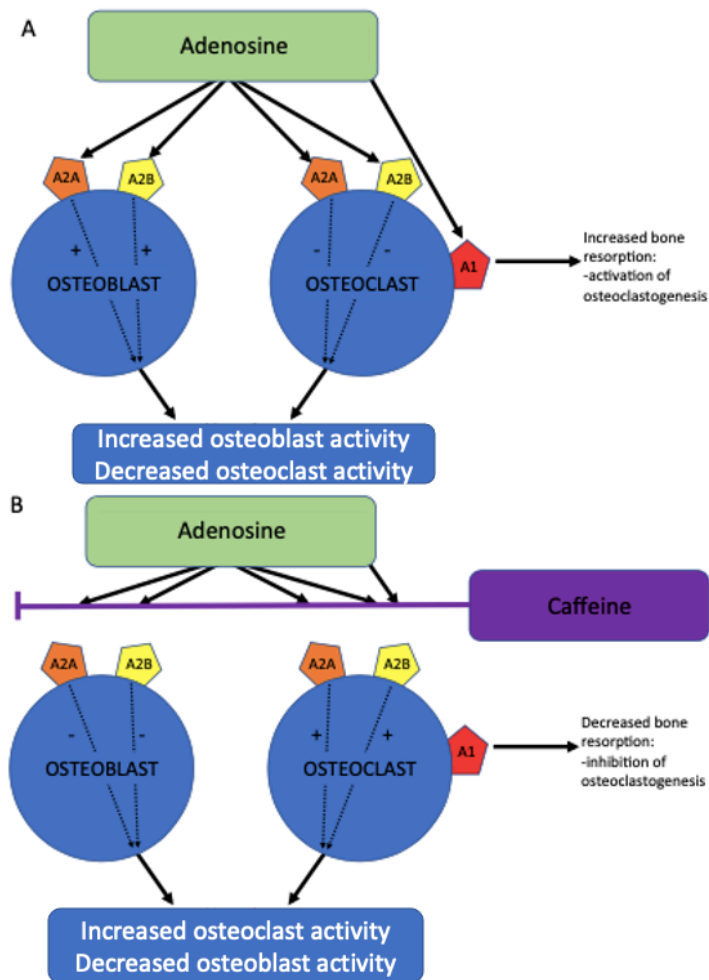
Kadar atau level maksimum yang diperbolehkan adanya kafein dalam tubuh tak lebih dari 12 mikro gram dalam setiap 1 mL urin. Konsumsi harian kopi yang normal dan aman bagi tubuh dan kesehatan ialah sekitar 2-4 kali penyajian. Dalam setiap sajian, terkandung 100 mg kafein. Kontribusi positif yang diberikan oleh senyawa aktif dalam kafein memang berdampak baik untuk kesehatan tubuh, tetapi kontribusi negatif yang diberikan oleh kafein juga perlu dipertimbangkan. Kafein dapat menghalangi penyerapan kalsium ke dalam tubuh dan menghambat penghancuran lemak. Tidak hanya menghalangi penyerapan kalsium, kafein juga mengurangi kadar kalsium dan mengeluarkannya melalui urin yang berakibat pada merosotnya kepadatan tulang dan gigi (Hamdani *et al.*, 2020)

Selain memberikan manfaat positif bagi tubuh, kafein juga memberikan manfaat negatif. Observasi terkini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kafein dengan kadar homosistein dalam tubuh berbanding lurus. Kadar asupan kafein yang tinggi akan meningkatkan konsentrasi

plasma homosistein yang akan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Konsumsi kafein lebih dari 300 mg/hari menyebabkan efek negatif pada metabolisme kalsium, termasuk meningkatkan konsentrasi kalsium pada urin dan plasma, dan menurunkan kepadatan mineral tulang. Ada penelitian yang menunjukkan dengan mengkonsumsi kafein lebih dari normal (>300 mg/hari) berhubungan dengan penurunan mineral tulang/low bone density (Berman *et al.*, 2022)

Konsumsi kafein telah diketahui dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang dan meningkatkan resiko fraktur pinggang. Beberapa literatur beranggapan bahwa kafein menurunkan ekspresi VDR (Vitamin D Receptor) dan berpengaruh pada aktifitas osteoblas yang dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang. Sel osteoblas mengekspresikan VDR dan 1,25(OH)₂D₃ secara langsung dan dapat memodulasi proliferasi seluler serta menstimulasi proses differensiasinya. 1,25(OH)₂D₃ merupakan regulator homeostasis kalsium utama dalam tubuh dan dikenal sebagai regulator osteoblas dalam pembentukan tulang serta regulator osteoklas pada resorpsi tulang. Kafein meningkatkan konsentrasi cAMP dan secara konsekuen mengaktivasi protein A kinase (PKA) yang menyebabkan kehilangan kalsium lewat urin. Rendahnya konsentrasi kalsium dalam serum menyebabkan tersekresinya hormon paratiroid (PTH) yang menstimulasi penurunan kepadatan mineral tulang. Dalam jangka panjang, kafein menginduksi tingginya absorpsi kalsium dalam usus yang dapat memicu peningkatan produksi 1,25(OH)₂D₃, sehingga keseimbangan kalsium

kembali normal dan menurunkan kepadatan mineral tulang yang hanya bersifat sementara kemudian akan kembali ke level normal melalui regulasi neuro-hormonal (Berman *et al.*, 2022)



Gambar 2.11 Pengaruh kafein terhadap reseptor adenosin pada saat proses remodeling (Berman *et al.*,2022)

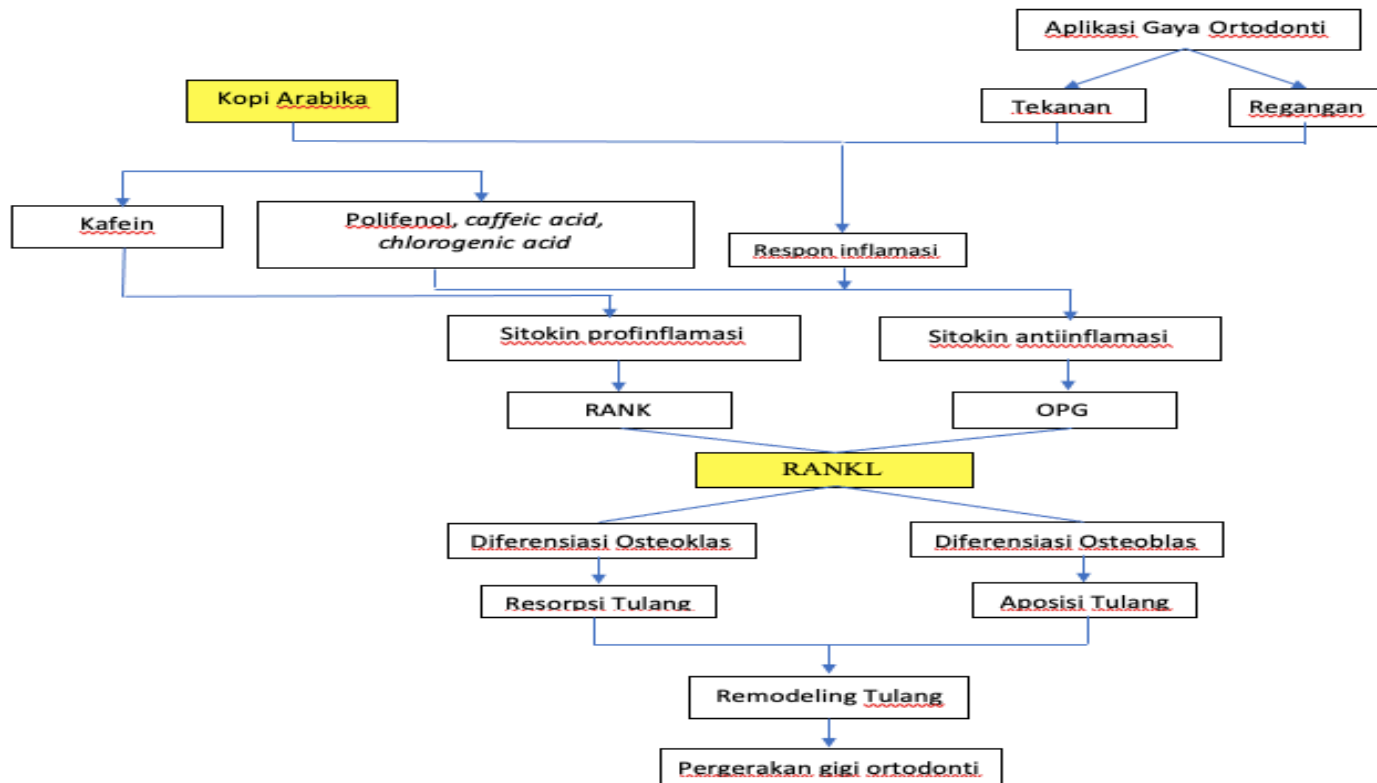
2.9 Efek Kopi Terhadap Pergerakan Gigi Ortodonti

Seperti yang diketahui bahwa kandungan senyawa kimia kafein dapat menginduksi proses pergerakan gigi ortodonti dengan meningkatkan jumlah osteoklas di daerah tekanan. Kafein dengan dosis rendah dapat memicu COX-2 dan PGE2 yang meregulasi peningkatan RANKL di osteoblas, yang

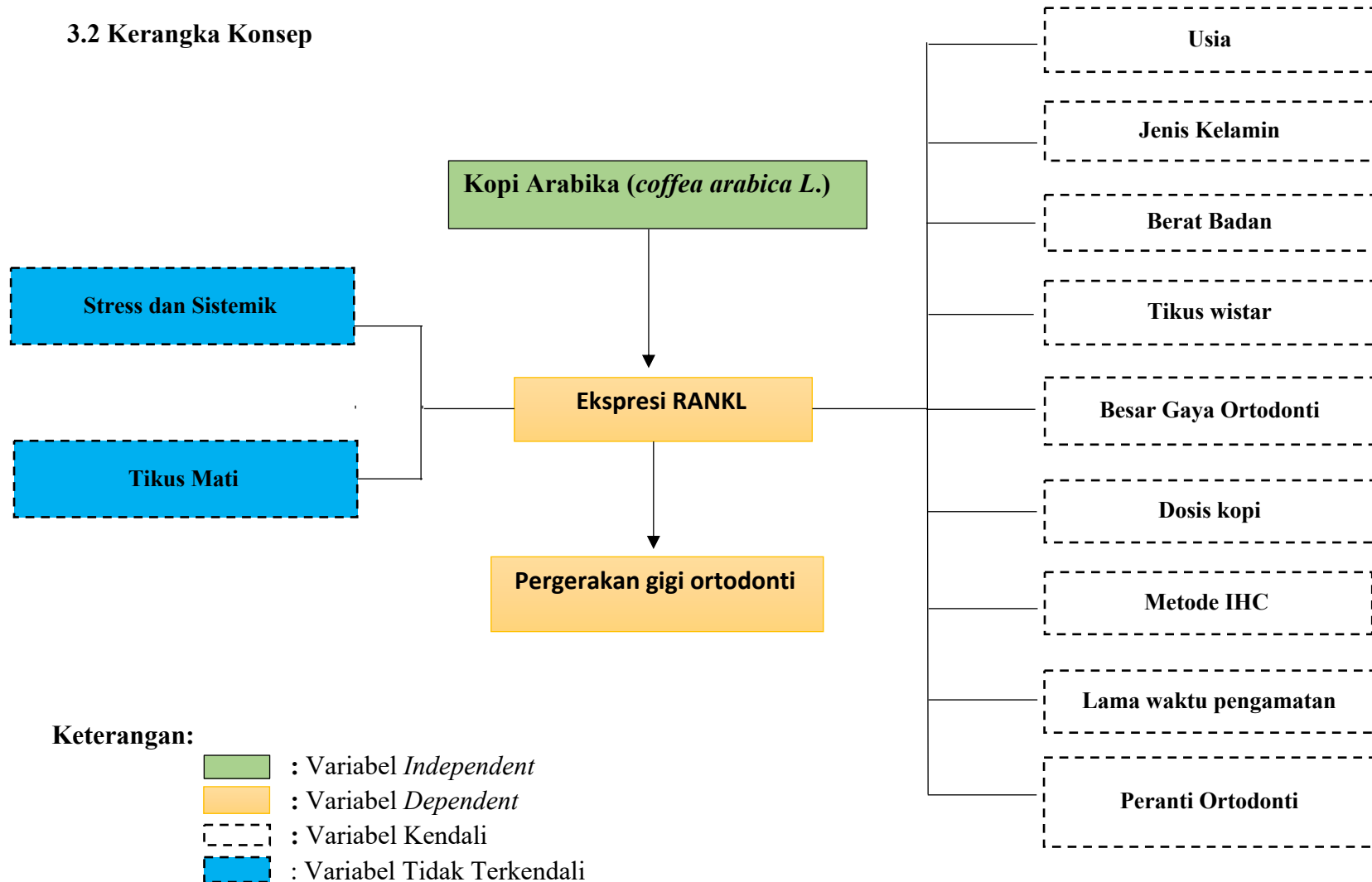
menghasilkan peningkatan pembentukan sel osteoklas. Melalui dua cara kafein dapat meningkatkan konsentrasi cyclic adenosine monophosphat (cAMP) yang merupakan mediator untuk menurunkan regulasi dari proliferasi osteoblas. Cara pertama, kafein menghambat fosfodiester yang dapat merusak cAMP dan kedua, kafein menginduksi peningkatan PGE2 secara in vitro maupun in vivo. Tingginya konsentrasi PGE2 dapat meningkatkan regulasi osteoklas dan menghambat sintesis kolagen yang mengarah pada percepatan resorpsi tulang dan keterlambatan aposisi sehingga terjadi penurunan kepadatan mineral tulang. Penurunan kepadatan mineral tulang dapat mengarah pada percepatan remodeling tulang dan menimbulkan pergerakan gigi ortodonti, sehingga dapat mempercepat waktu terapi perawatan ortodonti. Efek pemberian kafein dengan dosis tinggi akan menahan proliferasi dan diferensiasi sel osteoblas, bukan menghambat kerja sel osteoblas yang bertugas untuk melakukan aposisi tulang, sehingga berpengaruh pada penurunan kepadatan mineral tulang, walaupun kafein memiliki efek samping berupa penurunan kepadatan mineral tulang, efek yang ditimbulkan hanya bersifat sementara dan bersifat *reversible* (Herniyati *et al*, 2018).

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

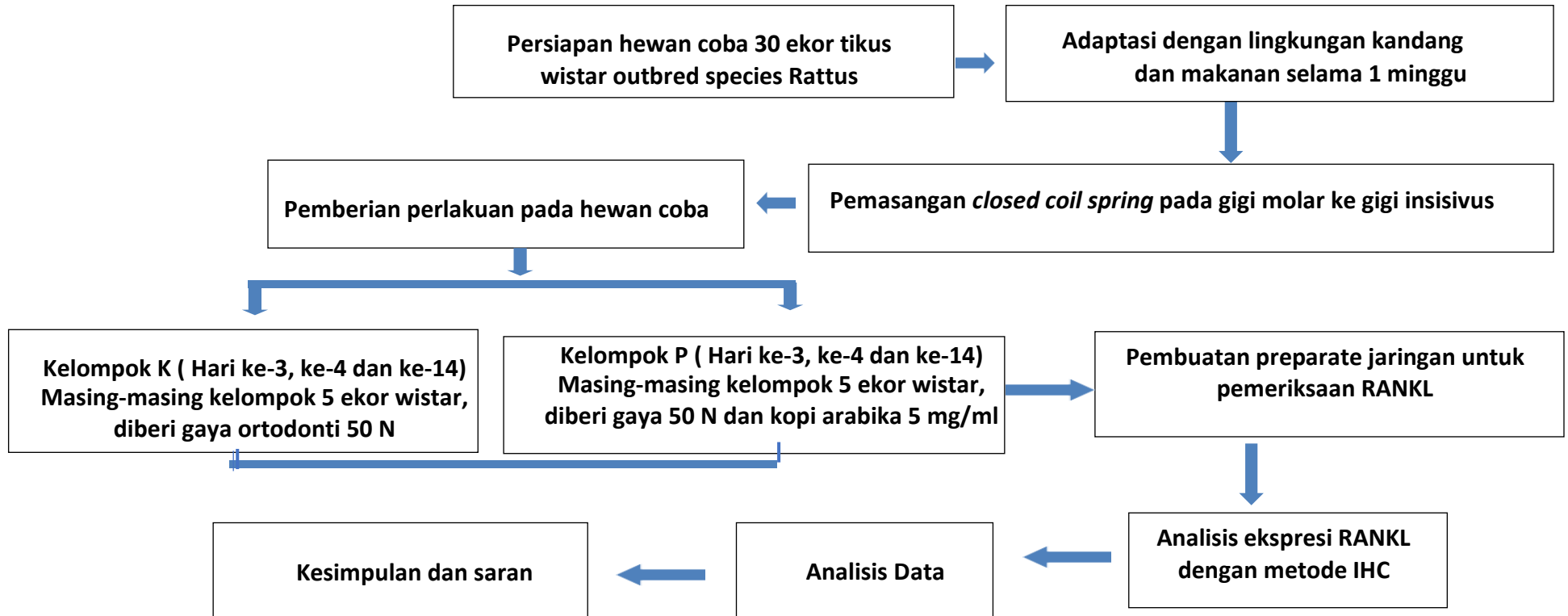
3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3.1 Alur Penelitian



3.2 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat pengaruh kopi arabika (*coffea arabica* L.) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti.
2. Terdapat pengaruh lama pemberian kopi arabika (*coffea arabica* L.) terhadap ekspresi RANKL selama proses remodeling tulang alveolar pada pergerakan gigi ortodonti.